

## ATTEINTES RENALES ASSOCIEES AU GENE DE LA DREPANOCYTOSE DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE ET D'HEMODIALYSE DU CHU DU POINT G.

Kidney sicknesses associated with gene of the drepanocytose in the department of Nephrology and haemodialysis of the CHU of Point G.

\*Fongoro S, \*Diallo D, \*\*Diallo DA, \*Tchiango KA, \*Maiga MK.

\*Service de néphrologie et d'hémodialyse ; \*\*Service d'Hématologie, CHU du Point G

### Résumé

**But :** identifier les manifestations rénales associées au gène de la drépanocytose.

**Patients et méthodes :** il s'agissait d'une étude transversale descriptive allant de juin 1995 à janvier 2004. Ont été inclus les patients drépanocytaires vus en consultation ou hospitalisés présentant une des manifestations rénales: hématurie, protéinurie, leucocyturie, uroculture positive, augmentation de l'urée et/ou de la créatinine sanguines. L'analyse et la saisie des données ont été effectuées sur SPSS 11.0. Le test statistique a été le Khi carré avec un seuil de signification  $p \leq 0,05$ .

**Résultats :** les dossiers de 30 patients (18 H et 12 F) ont été colligés. L'âge moyen était de 31,4 ans (5 et 64 ans). Les motifs d'hospitalisation les plus rencontrés étaient le syndrome œdémateux (26,7%) et l'hématurie totale (20%). La majorité des patients étaient hétérozygote 93,33%. Les atteintes rénales rencontrées étaient : l'IRA 40%, l'hématurie macroscopique 20%, le syndrome néphrotique 20%, l'IRC 13,4%, l'infection urinaire 3,3% et l'hématurie microscopique 3,3%.

**Conclusion :** le gène drépanocytair au Mali est associé à une morbidité rénale. La fréquence élevée des porteurs du trait drépanocytair doit être confirmée par d'autres études afin d'élaborer une stratégie de prise en charge de cette pathologie.

**Mots clés :** IRA, hématurie macroscopique, IRC, drépanocytose.

### Summary

**Purpose:** to assess renal features joint to gene of the drepanocytose.

**Patients and methods:** it concerned a descriptive transversal study from June 1995 to January 2004. Were included drepanocytose patients admitted hospital or seeing for consulting having one of the features: haematury, proteinury, leucocytury, positive aeroculture, urea increasing and/ or of blood creatinin. The analysis and data capture were conducted on SPSS 11.0. The statistic text was the Khi square with a threshold of signification  $p < 0.05$ .

**Results:** the folders of 30 patients (18m and 12 w) were collected. The average age was of 31.4 years (5 and 64 years). The most hospitalization reasons encountered were the oedema syndrome (26.7%) and the overall haematury (20%). The majority of the patients were heterozygote 93.33%. The kidney sicknesses encountered were: acute renal deficiency 40%, the macroscopic haematury 20%, the nephritic syndrome 20%, chronic renal deficiency 13.4%, urinal infection 3.3% and microscopic haematury 3.3%.

**Conclusion:** the sicklaneny's gene in Mali is associated to a renal morbidity. The increased frequency of drepanocytary feature bearers must be confirmed by other studies in order to establish a strategic of treatment of this pathology.

**Key words:** acute renal deficiency, macroscopic haematury, chronic renal deficiency, sickle cell disease.

### INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique due à une mutation ponctuelle sur le gène codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine. Cette mutation entraîne le remplacement d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne  $\beta$  ( $\beta^{Glu} \rightarrow \beta^{Val}$ ). On distingue les formes hétérozygotes (AS) asymptomatique et les formes homozygotes (SS) avec anémie chronique et phénomènes vaso occlusifs. La polymérisation de l'hémoglobine S à l'état de désoxygénation va provoquer une ischémie au niveau des organes dont le rein. Ce qui va entraîner des lésions rénales (infarctus ou ischémie médullaire, perte du gradient osmotique cortico- papillaire) à long terme dont le terme évolutif est l'insuffisance rénale

Au Mali, la fréquence des formes hétérozygotes et homozygotes est respectivement de 4 à 17% et 0 à 0,4% pour les enquêtes de masse et 10,5 à 13% et 0 à 1% pour les enquêtes hospitalières selon les études réalisées de 1976 à 1985 [1]. La drépanocytose est une affection grave car 25 à 50% des sujets homozygotes meurent avant l'âge de 2 ans et 5 à 10% seulement atteignent l'âge adulte [2]. Le retard dans sa prise en charge (prévention des accidents rhéologiques, recherche de la micro-albuminurie, traitement symptomatique de l'hématurie ou de la protéinurie) est source de nombreuses complications parmi lesquelles les complications rénales occupent une place importante [3].

Le but de ce travail était d'identifier les manifestations rénales associées au gène de la drépanocytose dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G.

### PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude de type transversale portant sur les dossiers des malades vus en consultation ou hospitalisé dans le service durant la période allant de juin 1995 à janvier 2004. Ont été retenus les drépanocytaires présentant des stigmates d'atteinte rénale.

Les données ont été recueillies au moyen d'une fiche d'enquête individuelle

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées sur le logiciel SPSS 11.0. Le test statistique utilisé a été le Chi carré considéré comme significatif si  $p < 0,05$ .

### RESULTATS

Trente cinq (35) drépanocytaires ont été hospitalisés pendant la période de l'étude. Trente dossiers ont été retenus et les cinq autres éliminés pour dossiers incomplets (2 cas) et absence de signes d'atteintes rénales (3 cas). La prévalence n'a pas été établie.

**Aspects sociodémographiques :** L'âge moyen des patients était de 31,4 ans pour des extrêmes de 5 et 64 ans. Le sex ratio était de 1,5 en faveur des hommes. La tranche d'âge de 21-30 ans était la plus représentée avec 30%. Les ethnies les plus représentées étaient: les Bambara (46,7%), Malinkés (20%), Sarakolés (13,3%) et

Peulhs (10%). Les élèves et étudiants prédominaient avec 36,7% suivis des femmes au foyer (20%) et des fonctionnaires (16,7%).

Le taux moyen d'hémoglobine retrouvé chez nos patients pendant cette période était de 8,4 g/dl pour des extrêmes de 5 et 14,4 g/dl. Dix sept patients (56,7%) avaient un taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g/dl.

La protéinurie de 24 h a été dosée chez 19 patients. Parmi eux, 8 patients (42,10%) présentant une protéinurie de 24 h supérieure à 1 g/24 h ont bénéficié d'une électrophorèse des protéides. L'hypo protéidémie associée à l'hypo albuminémie était présente chez 6 patients.

Les bactéries à gram négatif étaient retrouvées dans 20% des cas alors que les Cocci à gram positif et négatif ont été retrouvés respectivement chez 13,3 et 3,3 % des patients. Le type de germe n'a pas pu être déterminé. Les autres pathologies rencontrées chez nos patients étaient par ordre de fréquence décroissante : le paludisme (33,3%), l'angine infectieuse (23,1%), les salmonelles (23,1%), les pneumopathies (19,8%), l'hypertension artérielle et l'ulcère gastro-duodéal avec 13,3% chacun.

## DISCUSSIONS

L'espérance de vie des drépanocytaires ne cesse d'augmenter comme en témoigne la proportion des patients âgés sans cesse croissante expliquant la survenue de complications dégénératives et surtout rénales [3,5]. L'âge moyen de nos malades était de 31,4 ans pour des extrêmes de 5 et 64 ans alors qu'il était de 43,8 ans à Dakar [4]. Il y a environ 6 ans, l'âge moyen était de 24,28 ans au Mali et 24,7 ans à Dakar [1,6].

Parmi nos malades, 66,7% étaient hétérozygotes AS. Au Sénégal, une étude réalisée sur rein et drépanocytose a montré que 86,4% des sujets étaient hétérozygotes contre 13,6% de sujets homozygotes [4].

L'atteinte rénale est connue aussi longtemps que l'anémie drépanocytaire elle-même. Rapportant le premier cas de drépanocytose en 1910, Herrick notait déjà chez son patient la présence d'une albuminurie, d'une leucocyturie et d'une faible osmolarité des urines [7]. Les manifestations cliniques de la maladie sont précoces chez l'homozygote et sont responsables d'une importante mortalité avant 5 ans ; tandis que chez l'hétérozygote, elle ne se traduit que par une atteinte rénale [8]. Les progrès thérapeutiques ont permis à de nombreux sujets de parvenir à l'âge adulte et d'augmenter ainsi la fréquence des manifestations rénales. Ainsi plusieurs manifestations rénales ont été notées chez nos patients (hématurie, syndrome néphrotique, infection urinaire, insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique).

L'hématurie, qu'elle soit microscopique ou macroscopique, est présente aussi bien chez le drépanocytaire homozygote qu'hétérozygote [9,10]. L'hématurie microscopique peu étudiée dans la littérature, a été retrouvée avec une fréquence de 3,3% dans notre étude, essentiellement chez les drépanocytaires majeurs. Sesso R. [11] note une répartition équivalente entre les formes homozygote et hétérozygote. L'hématurie macroscopique, a été retrouvée chez six patients dont cinq sujets ayant un profil AS et un sujet de profil SC. Classiquement, l'hématurie macroscopique peut être spontanée ou

favorisée par l'effort, la fièvre, les traumatismes, l'exposition au froid, la grossesse et la déshydratation [12]. Habituellement indolore, l'hématurie dans la drépanocytose peut s'accompagner de lombalgies ou de coliques néphrétiques [12,13]. Le caractère douloureux a été retrouvé chez deux de nos patients. Buckalen VM. et Diagne BA. trouvent la douleur dans respectivement 43 et 36,2% [21,12]. La cystoscopie réalisée chez deux de nos patients a montré l'origine unilatérale chez le patient AS et bilatérale pour le patient SC. Quant à l'urographie intraveineuse, réalisée chez trois patients, elle a montré des images de nécrose papillaire chez le patient AS, une hydro-néphrose chez le patient SC. Elle était normale chez un autre patient AS.

L'hématurie peut récidiver [7]. Cinq des six patients présentant une hématurie, ont eu une récurrence. Diagne BA. [12] trouvait 20% d'hématuries macroscopiques récidivantes à Dakar en 1986.

Si la protéinurie est très anciennement connue au cours de l'anémie drépanocytaire, le syndrome néphrotique a été signalé pour la première fois en 1958. [17] L'atteinte glomérulaire, rare, est propre à la forme homozygote de la drépanocytose. Le syndrome néphrotique habituellement observé succède, après quelques années à une protéinurie permanente. Il résiste à la corticothérapie qui peu être à l'origine de surinfections graves. Dans la littérature, le syndrome néphrotique est présent chez 40% des patients drépanocytaires [17,18]. Bien que rare chez les sujets drépanocytaires [9,11,19], le syndrome néphrotique a été retrouvé chez cinq de nos patients. L'interprétation de ce résultat doit tenir compte de la confusion possible entre les sujets AS et les composés S/ $\beta^+$  thalassémiques dans notre étude.

Au Sénégal, la fréquence du syndrome néphrotique a été de 27,3% dont un cas de hyalinose segmentaire et focale [6].

Ont été rapportés au cours de la drépanocytose : thrombose, anémie et acidose qui interfèrent avec la maladie causale [20]. Un syndrome néphrotique associé au trait drépanocytaire s'était compliqué d'une thrombose chez un de nos patients.

L'évolution du syndrome néphrotique est sévère, conduisant à l'insuffisance rénale. L'hémodialyse, rarement tentée, est de gestion difficile [20]. L'insuffisance rénale chronique résulte très souvent de la sclérose glomérulaire [8]. Sur les 16 patients souffrant d'insuffisance rénale, quatre (25%) avaient des reins de petite taille répondant ainsi à la définition de l'insuffisance rénale chronique. Il s'agissait d'un sujet SS et trois AS. Cette fréquence était de 27,3% à Dakar [4]. Chez le drépanocytaire, l'insuffisance rénale aiguë est liée à une détérioration réversible de la fonction rénale avec des reins de taille normale ou augmentée [20]. L'insuffisance rénale aiguë était présente chez 75% des patients dont 3 sujets SC, 2 sujets SF et 7 sujets AS. Les principales causes d'IRA ont été : la néphrite interstitielle infectieuse (24,2%), les néphropathies glomérulaires et vasculaires (31%). L'IRA à diurèse conservée était présente chez 10% des patients hospitalisés pour drépanocytose. L'IRA survient en cas d'hypertension artérielle, d'hypoxémie et d'acidose [21].

L'incidence de l'hypertension artérielle chez les drépanocytaires SS est de 2 à 6% [18].

L'évolution a été favorable dans 70% des cas, 13,3% de perte de vue, 6,7% de rechutes et 10% de décès. Les causes de décès étaient l'IRC (deux cas) tous des AS, la thrombophlébite (un cas du même profil).

### CONCLUSION

Il ressort de cette étude que le gène de la drépanocytose au Mali est associé à une morbidité rénale. La fréquence des autres causes d'hématurie en Afrique : bilharziose, lithiase, cancer de la vessie, fait que la drépanocytose est rarement évoquée devant une hématurie. Les manifestations rénales de cette maladie sont parfois sévères et de gestion difficile. Le fort pourcentage des porteurs du trait drépanocytaire suspecte ici, doit être confirmé par d'autres études en vue de l'élaboration de stratégies de prise en charge adaptée de la drépanocytose au Mali.

### REFERENCES

- Diallo DA.** La drépanocytose au Mali en 2002, Mali Médical 2002, XVII : 37-43.
- Schweitzer D.** Drépanocytose – Thérapie. Consulté en ligne le 12/04/03. www.santésanspasseport.free.fr : 1-7p.
- Galacteros F.** Drépanocytose. Rev Prat, 1995, 45, 351-603.
- N'Diaye FSD, Niang A.** Premières journées ouest africaines de néphrologie à Dakar, Décembre 2002.
- Haïdara FC.** La drépanocytose en médecine adulte au Mali : réflexions sur les complications chroniques dégénératives, These Med, Bamako, 1999, n°3.
- Jardin F, Sane M, Camara P, Pouplin S, Thiam M.** L'adulte drépanocytaire au Sénégal : aspects cliniques, biologiques et radiologiques. Med Tropicale, 1998, 58, n°55.
- Herrick JB.** Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscle in a case of severe anemia; Arch Intern Med, 1910, 6, 517-521.
- Berland Y, Dussol B.** Le rein dans les drépanocytoses. Néphrologie pour l'interne, tome 3, Marseille, Elsevier, 200, 391 p.
- Dieter B, Wigfall DR, Zimmerman SA, Rosoff PM, Wiener JS.** Genito-urinary complications of sickle cell disease; Arch Intern Med, 1976, 136 (6), 678-81.
- Donald MC.** An unusual cause of hematuria; N Z Med J, 1999, 112 (1083) : 78
- Sesso R, Almeida MA, Figueiredo MS, Bordin JO.** Renal dysfunction in patient with sickle cell anemia or sickle cell trait; Braz Intern Med, 1976, 136 (6) : 678-81.
- Diagne BA, Bah M, Seye SIL, Tousson H.** Les aspects urologiques de la drépanocytose; Afr Med, 1986, 25, 244 : 447-457.
- Mondgil A, Kamil ES.** Protracted, gross hematuria in sickle cell trait : reponse of multiple dose of 1-desamino-8-arginin vasopressin; Pediatr Nephrol ; 1996 ; 10 (2) : 210-212.
- Hoening JD, Husain AN, Waters BW.** Pathologic quiz case : gros hematuria in a 20 year old black woman with sickle cell trait; Renal medullary carcinoma; Arch Patho Labo Med, 2002, 126 (5) : 627-9.
- Fogazzi GB, Leong SO, Cameron JS.** Don't forget sickle cells in the urine when investigating a patient

for hematuria; Nephro Dial Transplant, 1996, 11 (4) : 321-3.

- Cohen R ET Coll.** Infections et drépanocytose. La vie médicale, 1982, 16 (1) : 15-22.
- Berman LB, Scureiner GE.** Clinical and histological spectrum of the nephrotic syndrom. Am J Med, 1958, 24, 249.
- Scheinman JI.** Sickle cell nephropathy. In Pediatric Nephrology, edited by Holliday M, Barrat TM, Avner ED, Baltimore Williams and Wilkins, 1994 : 909-919.
- Begue P.** La maladie drépanocytaire. La maladie drépanocytaire : Paris ; ed Sandoz, 1984 ; 309.
- Van Eps LWS, De Jong PE.** Sickle cell disease In disease of kidney, edited by Schrier RW, Gottschalk, Boston, little Brown and Co, 1997 : 561-90.
- Buckalen VM, Someren A.** Renal manifestations of sickle cell disease. Arch Intern Med, 1974 ; 133 : 660-9.

**Tableau I :** répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation.

Motifs d'hospitalisation	Effectif	%
Syndrome œdémateux	8	26,7
Hématurie totale	6	20
Hypercréatininémie	5	16,7
Crises douloureuses	4	13,3
Infections urinaires	3	10
Poly arthralgies	2	6,7
Anurie	1	3,3
Hépatosplénomégalie	1	3,3
Total	30	100

**Tableau II :** répartition des patients en fonction du profil électrophorétique de l'hémoglobine.

Profil électrophorétique	Effectifs	%
AS	20	66,7
SC	5	16,7
SF	3	10
SS	2	6,6
Total	30	100

**Tableau III :** répartition en fonction des signes d'appel urinaires.

Signes d'appel	Effectifs	%
Dysurie	8	26,7
Douleurs pelviennes	7	23,3
Hématurie macroscopique*	6	20
Douleurs lombaires	4	13,3
Miction impérieuse	4	13,3
Pollakiurie	3	10

\* L'hématurie macroscopique était associée à la douleur lombaire chez 2 patients

**Tableau IV :** répartition des patients en fonction de la cytologie des urines et du profil électrophorétique de l'hémoglobine.

Cytologie des urines	Profil électrophorétique				Total
	SS	AS	SC	SF	
Leucocyturie isolée	-	4(13,3%)	2(6,7%)	-	6(20%)
Hématurie isolée	1(3,3%)	-	-	-	1(3,3%)
Leucocyturie +Hématurie	1(3,3%)	10(33,3%)	2(6,7%)	2(6,7%)	15(50%)
Normale	-	6(20%)	1(3,3%)	1(3,3%)	8(26,7%)
Total	2(6,7%)	20(66,6%)	5(16,7%)	3(10%)	30(100%)

**Tableau V :** Répartition des patients en fonction du diagnostic retenu et du profil électrophorétique de l'hémoglobine

Diagnostic retenu	Profil électrophorétique				Total
	SS	AS	SC	SF	
Infection urinaire	1(3,3%)	-	-	-	1(3,3%)
IRA	-	7(23,3%)	3(10%)	2(6,7%)	12(40%)
Syndrome néphrotique	-	5(16,7%)	-	1(3,3%)	6(20%)
Hématurie macroscopique*	-	5(16,7%)	1(3,3%)	-	6(20%)
IRC	1(3,3%)	3(10%)	-	-	4(13,4%)
Hématurie microscopique	1(3,3%)	-	-	-	1(3,3%)

\*La cystoscopie a été réalisée chez 2 patients et a montré l'origine unilatérale chez le patient AS et bilatérale pour le patient SC ; tandis que l'urographie intraveineuse a été réalisée chez trois patients, et a montré des images de nécrose papillaire chez le patient AS, une hydronéphrose chez le patient SC. Elle était normale chez un autre patient AS

**Tableau VI :** répartition des patients en fonction du type de l'insuffisance rénale et du profil électrophorétique de l'hémoglobine (n=16)

Profil électrophorétique de l'Hb	type de l'insuffisance rénale*		Total
	IRA	IRC	
SS	-	1(6,3%)	1(6,3%)
AS	7(43,8%)	3(18,7%)	10(62,5%)
SC	3(18,7%)	-	3(18,7%)
SF	2(12,5%)	-	2(12,5%)
Total	12(75%)	4(25%)	16(100%)

\*La fonction rénale était normale chez 13 patients soit 44,8%. Un patient n'a pas pu bénéficier du dosage de la créatininémie car perdu de vue.

**Tableau VII :** répartition des patients selon l'évolution de la maladie

Profil électrophorétique de l'Hb	Evolution				Total
	Favorable	Inconnue	Rechute	Décès	
SS	1(3,3%)	1(3,3%)	-	-	2(6,7%)
AS	13(43,3%)	2(6,7%)	2(6,7%)	3(10%)	20(66,7%)
SC	4(13,3%)	1(3,3%)	-	-	5(16,6%)
SF	3(10%)	-	-	-	3(10%)
Total	21(70%)	4(13,3%)	2(6,7%)	3(10%)	30(100%)